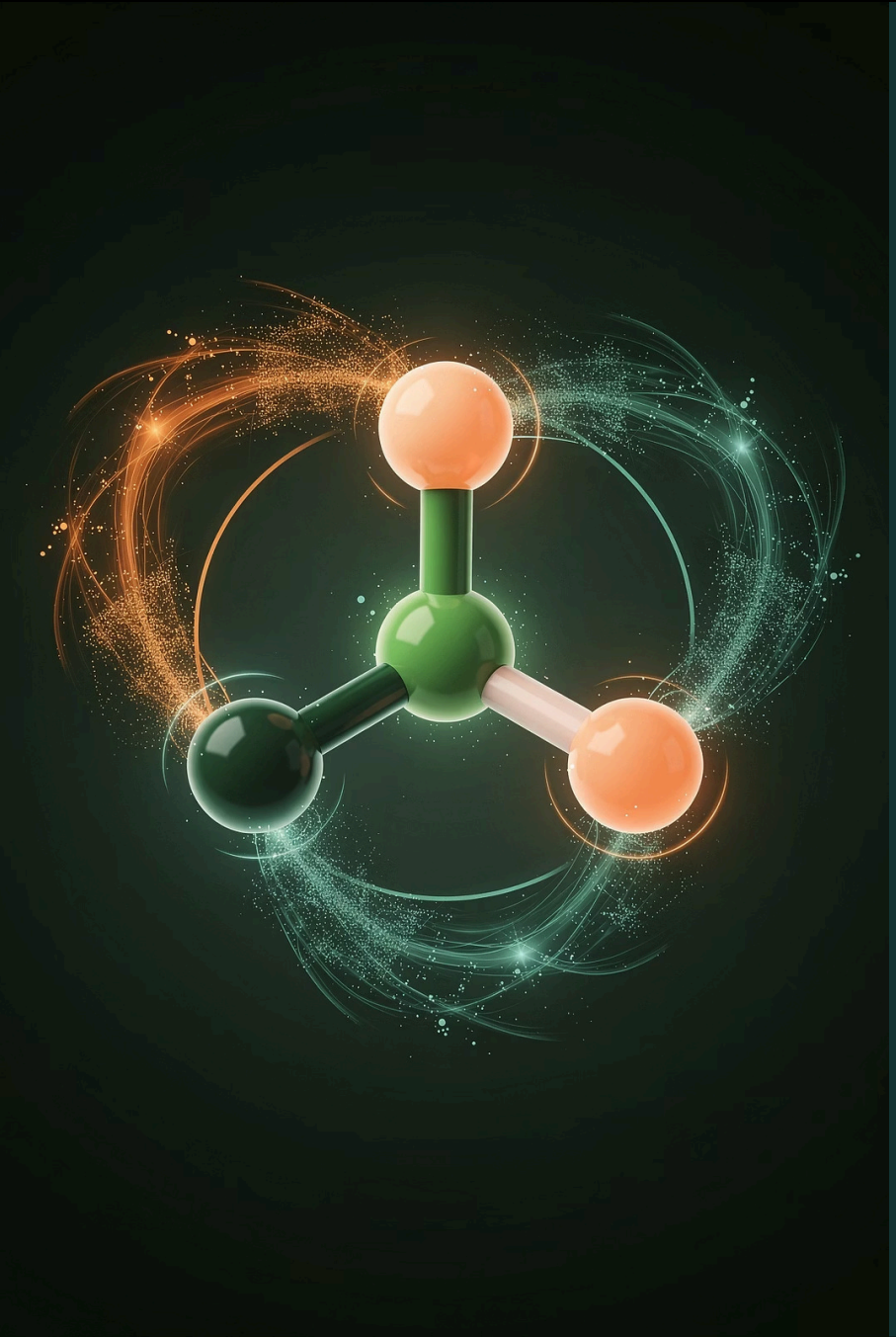


Epoksitler: Gerilimin Kimyası

Ders Sunumu

Teradigma

"Kararsız" mı, Yoksa Hikmetli mi?

Modern kimya epoksitleri "kararsız" ve "reaktif" diye tanımlar — ama bu bir kusur değil, bir tasarım özelliğidir.

Kararlılığın Paradoksu

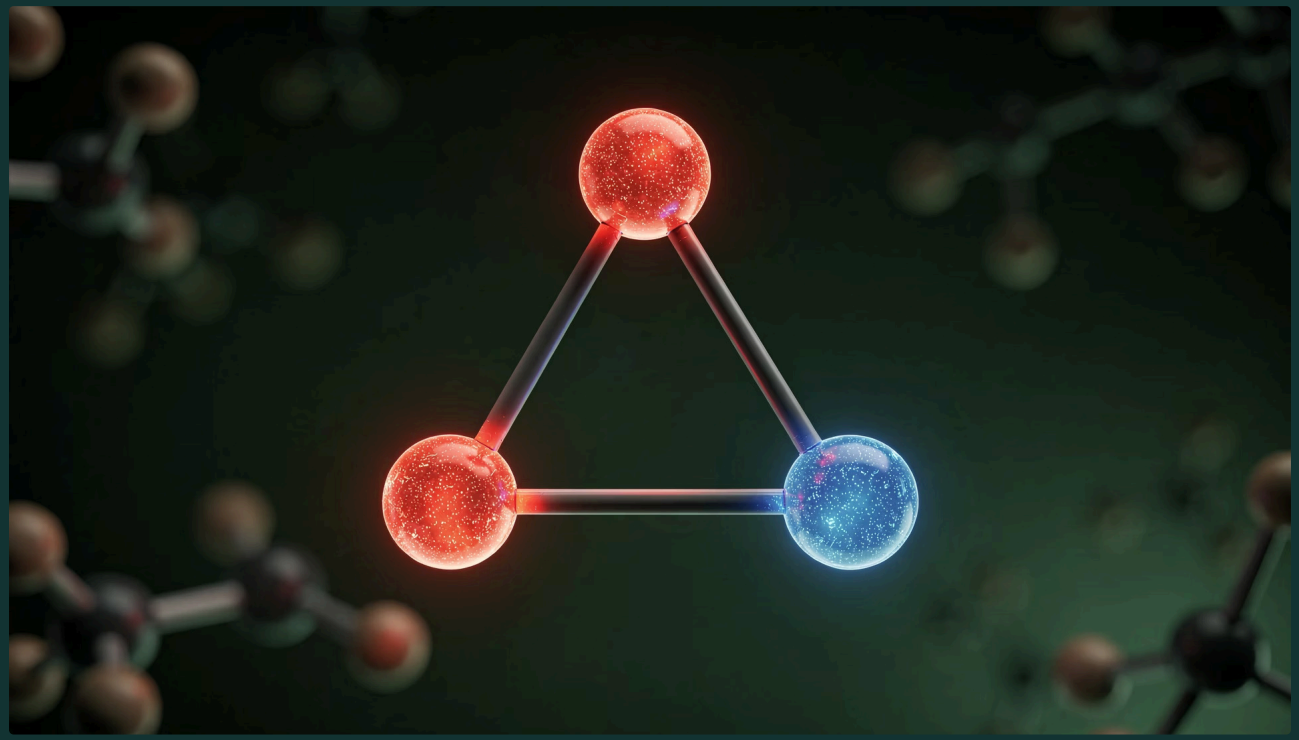
Tüm moleküller maksimum kararlılıkta kalsaydı, kimyasal dönüşüm durur; canlılık mümkün olmazdı

Önceden Yüklenmiş Sermaye

Epoksitlerdeki gerilim, biyolojik sinyaller ve kimyasal reaksiyonlar için moleküle önceden yüklenmiş bir "sermaye"dir

Kurulmuş Yay

Bir oksijen + iki karbon → üç üyeli halka → kurulmuş yay, bekleyen enerji paketi

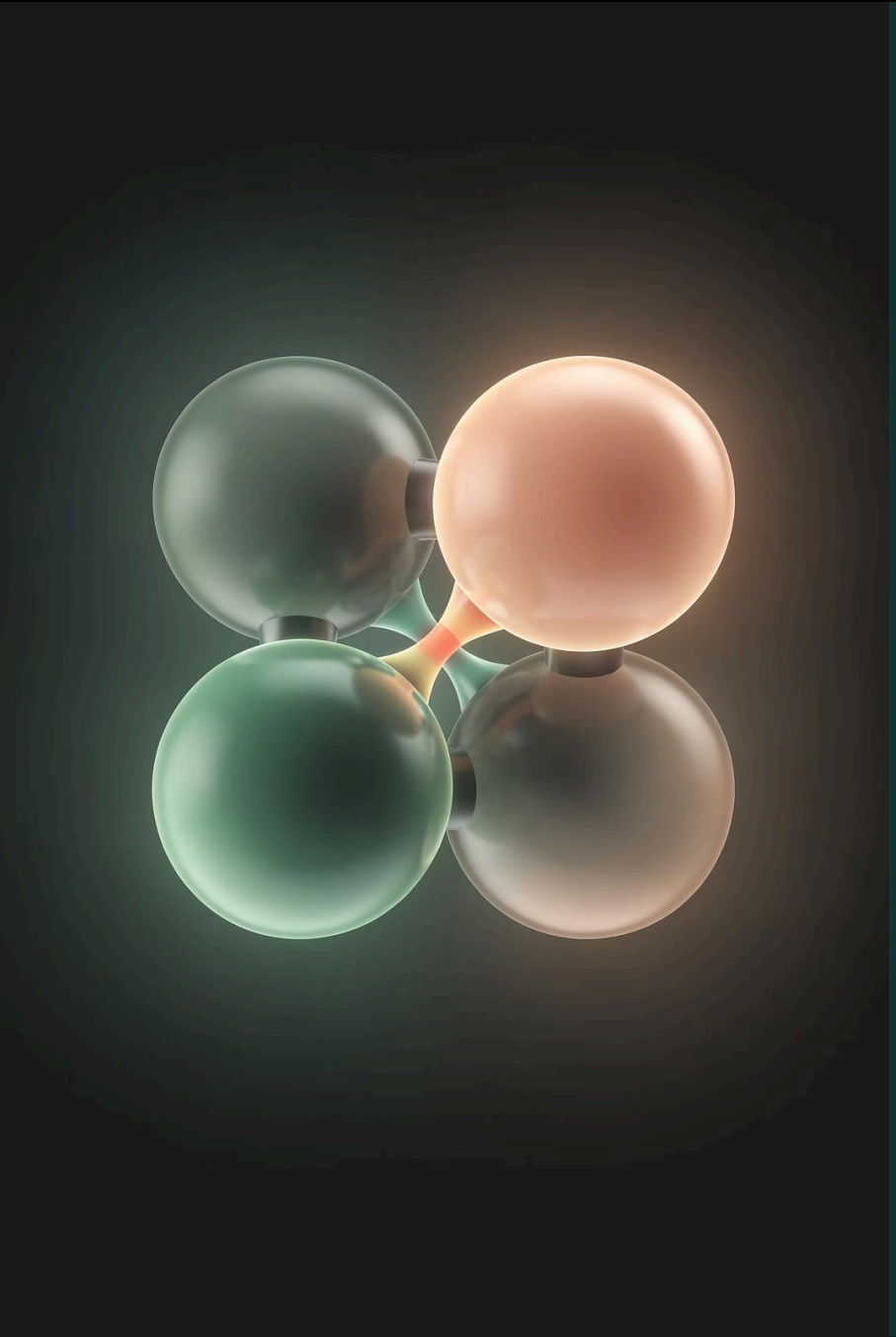


Epoksitin Anatomisi

Epoksit (oksiran): Bir oksijen atomunun iki karbon atomuna bağlandığı üç üyeli halka yapısı

- Sistematik adı: **oksiran**
- En basit örnek: etilen oksit (C2H4O)
- Dışarıdan bakışta sıradan bir üçgen — içeride muazzam bir enerji potansiyeli

> Peki bu küçük üçgen nasıl bu kadar güçlü bir kimyasal aktöre dönüşüyor?



İdeal Açı: 109.5°

Bir karbon atomu dört bağ yaptığında **sp3 hibritleşmesi** yaşanır.

Elektron Düzeni

Elektronlar uzayda birbirini en az itecek konuma yerleşir

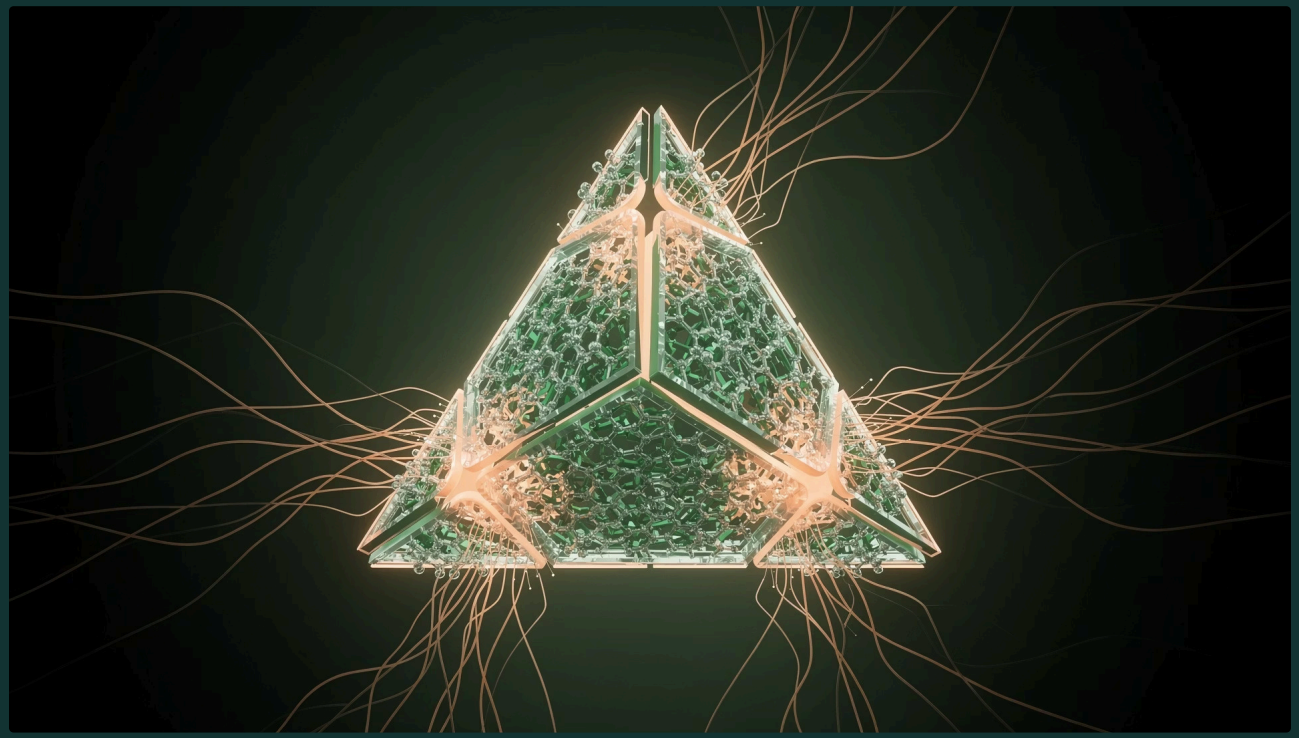
Tetrahedron

Oluşan geometri: düzgün dörtyüzlü (tetrahedron)

109.5°

İdeal bağ açısı — elektronların en rahat, itmenin en az olduğu durum

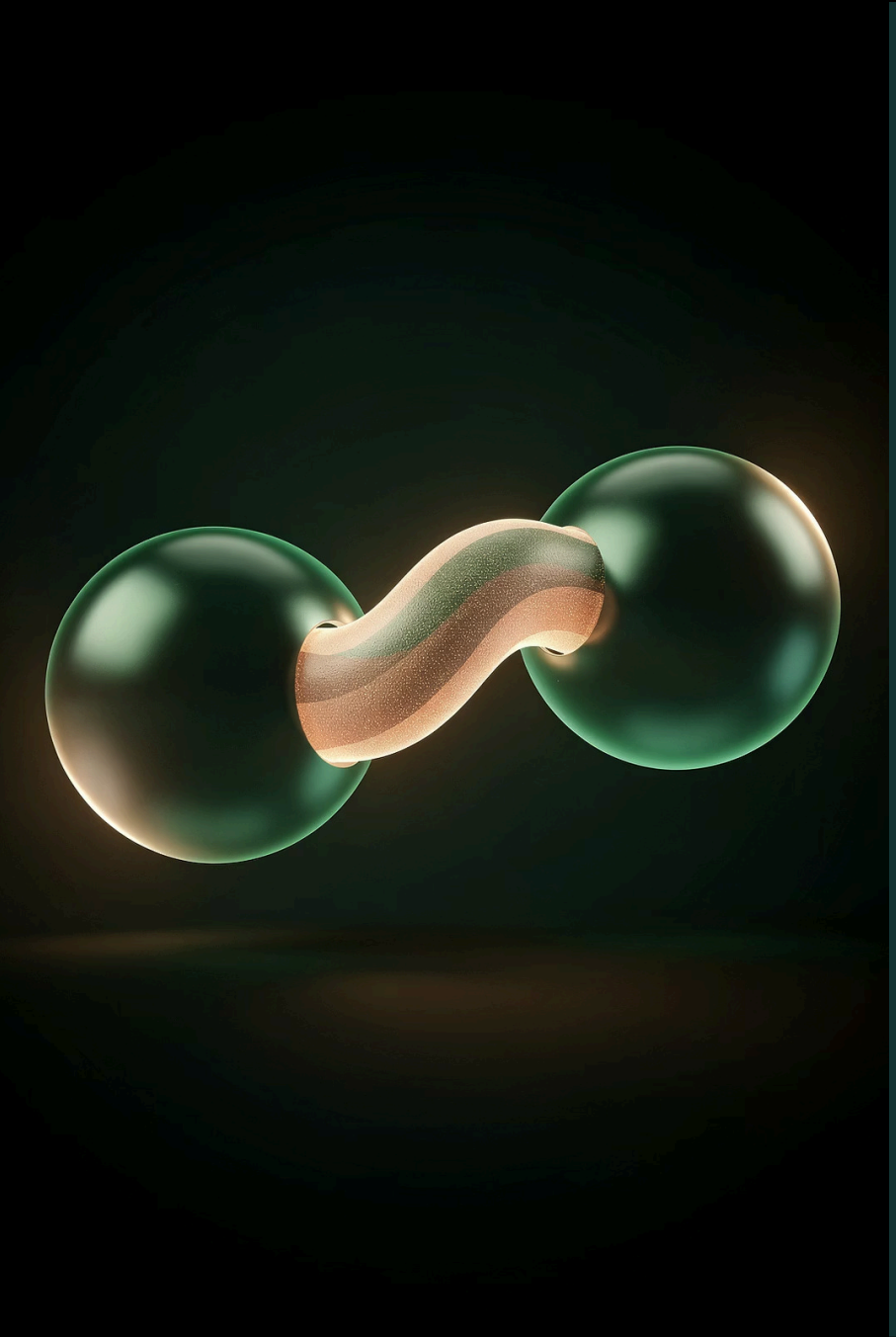
Epoksitte Açı: 60°



Üç atom bir üçgen oluşturmak zorunda kalınca açılar dramatik biçimde daralır.

- Etilen oksitte C-C-O açısı: **59.2°**
- C-O-C açısı: **61.5°**
- 109.5° yapmaya programlanmış orbitaller, 60°'lik alana sıkıştırılır

⚠ Bu sıkışma, **Açı Gerilimi (Baeyer Gerilimi)** adını alır — molekülün içinde hapsolmuş potansiyel enerjinin birincil kaynağı.



Muz Bağları: Maddenin Uyum Yeteneği

Normal kovalent bağlarda orbitaller çekirdekler arası eksen boyunca "kafa kafaya" örtüşür.

→ Tam Örtüşme İmkansız

60°'lik açıda bu tam örtüşme fiziksel olarak imkansızdır

→ Kavisli Yörünge

Orbitaller çekirdeği birleştiren çizginin dışına taşarak kavisli bir yörünge izler — bu yapıya **"Muz Bağları" (Bent Bonds)** denir

→ Zayıf ve Kırılmaya Hazır

Standart sigma bağlarından daha az örtüşme → daha zayıf C-O ve C-C bağları → ilk fırsatta kırılmaya hazır bir halka

Halka Gerilim Enerjisi: 27-28 kcal/mol

Bu enerji üç bileşenden oluşur:

Açı Gerilimi (Baeyer)

İdeal açıdan sapmanın bedeli

Burulma Gerilimi (Pitzer)

Üç atomlu halka zorunlu olarak düzlemseldir; H atomları "çakışık" konumda sıkışır, dönüp "şaşırtmalı" konuma geçemez

Sterik Etkileşimler

Atomların hacimlerinin birbirine girmesiyle oluşan itme kuvveti

Siklopropan mı, Epoksit mi? Tasarımdaki İncelik

Siklopropan ve epoksit neredeyse eşit gerilim enerjisine (~27 kcal/mol) sahiptir — ama biyolojik davranışları çok farklıdır.

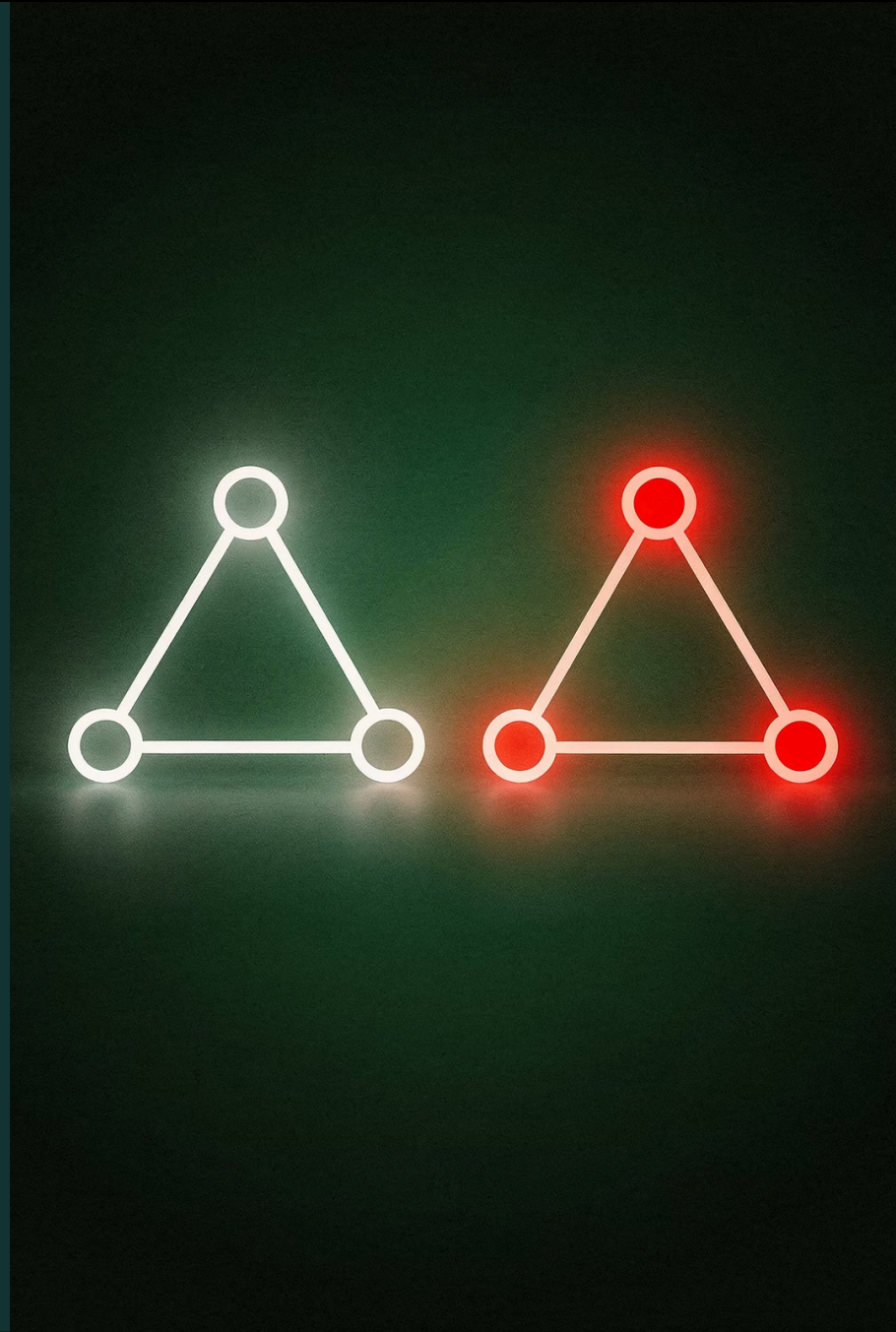
Siklopropan

Apolar, biyolojik sistemlerde nadiren reaktif ara ürün

Epoksit

Oksijenin elektronegatifliği karbonları δ+ yükler → nükleofilik saldırıya açık hedef haline gelir

Gerilim "barut", oksijen atomu ise o barutu ateşleyecek nükleofilin kendine çektiği "mıknatıs" işlevi görür. Enerji taşımak yetmez; bu enerjiyi doğru yerde ve zamanda boşaltacak tasarım da gereklidir.



Moleküllerin Enerjetik Kimliği

Molekül	Halka	Açı (°)	Gerilim (kcal/mol)	Reaktivite
Etilen oksit (epoksit)	3 üyeli	61.5	~26.8	Aşırı reaktif
Siklopropan	3 üyeli	60	27.5	Nükleofillere karşı zayıf
Siklobutan	4 üyeli	~90	26.5	Orta
THF	5 üyeli	~108	6.0	Çok kararlı, çözücü
Dimetil eter	Açık zincir	111.7	~0	Kararlı, standart eter

Epoksidasyon: Maddeye Şekil Verme

Epoksidasyon: Bir alkenin çift bağı üzerine tek adımda ve hassas geometriyle bir oksijen atomunun eklenmesi

01

Elektrofilik Oksijen Transferi

İşlem adı: elektrofilik oksijen transferi; başlangıç maddesi alken (C=C çift bağı)

02

Peroksiasit Yöntemi

En yaygın laboratuvar yöntemi; m-CPBA gibi peroksiasitler kullanılır

03

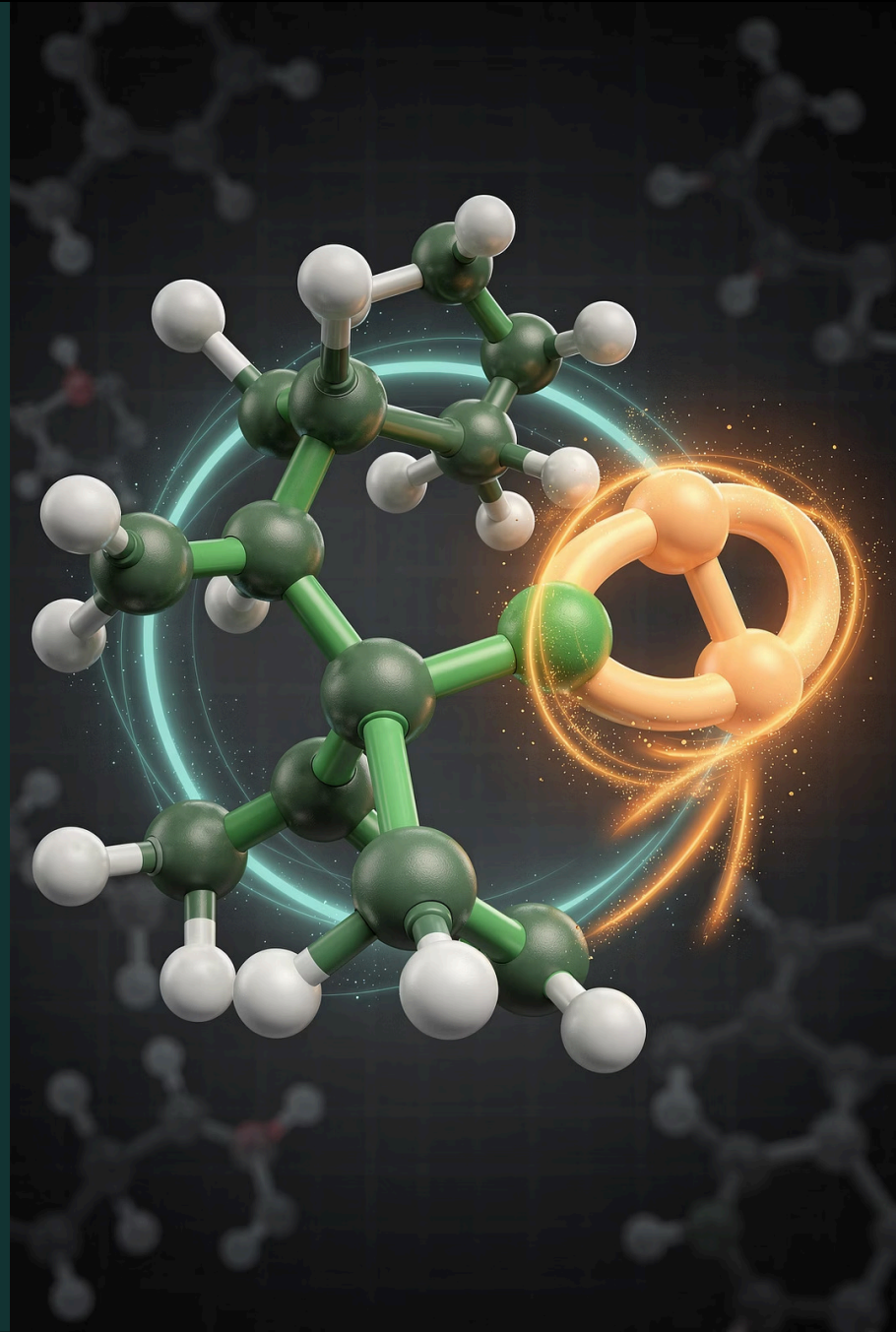
Halohidrin Yöntemi

İki adımlı strateji; halojen ve baz kullanılarak epoksit elde edilir

04

Biyolojik Enzimler

Sitokrom P450 ve Stiren Monooksijenaz enzimleri canlılarda epoksidasyon gerçekleştirir



Kelebek Mekanizması (Prilezhaev, 1909)

En yaygın laboratuvar yöntemi: alken + peroksiasit (örn. m-CPBA)

Tepkime üç eş zamanlı adımdan oluşur:

1 Yaklaşma

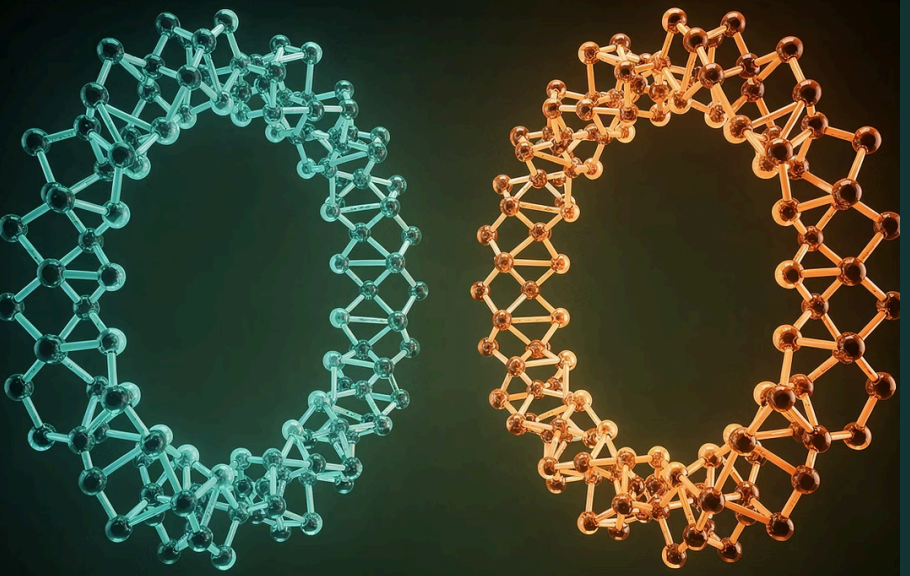
Peroksiasit molekülü molekül içi H bağıyla kıvrılıp düzlemsel bir form alır ve alkene dik açıyla yaklaşır

2 Saldırı

Uçtaki elektrofilik oksijen, alkenin π bağı elektronlarına saldırır; aynı anda zayıf O–O bağı kırılır

3 Tamamlanma

Asidik proton karbonil oksijenine aktarılır; alken epoksite, peroksiasit karboksilik aside dönüşür



Kelebek Mekanizmasının Geometrik Sadakati

Bu mekanizmanın en kritik sonucu: **stereospesifiklik**

Tek Adım Kilidi

Tepkime tek adımda gerçekleşir; bağlar dönmeye fırsat bulamadan kilitlenir

cis → cis

cis-2-büten → *cis*-2,3-dimetiloksiran

trans → trans

trans-2-büten → *trans*-2,3-dimetiloksiran

Başlangıç maddesinin geometrisi, ürünün geometrisini tamamen belirler. Madde, kimyasal yasalara tam bir sadakatle itaat eder.

Halohidrin Yöntemi: İki Adımlı Strateji

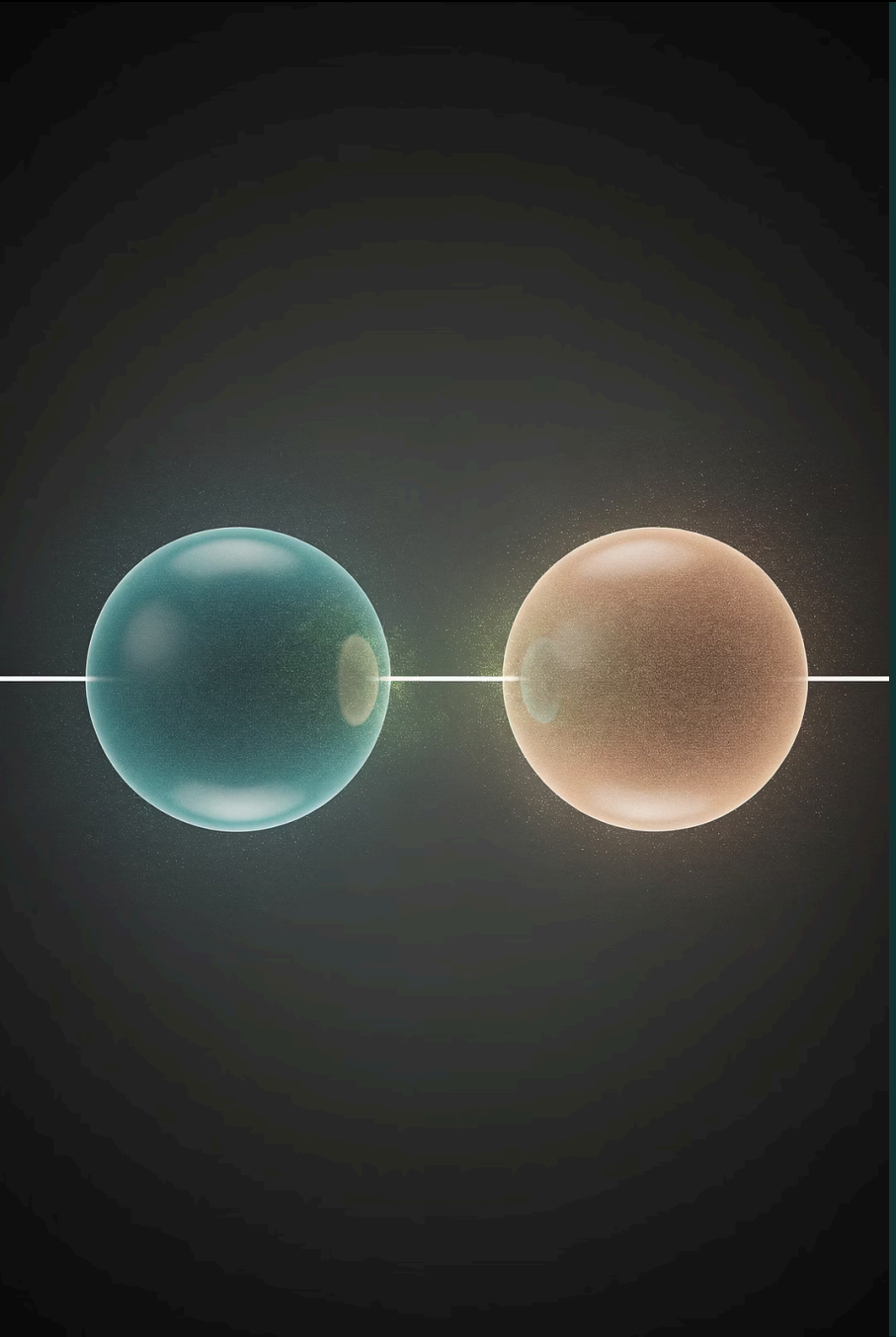
Halohidrin Bazik Kapanma

1. Adım — Halohidrin Oluşumu

Alken, su ve halojen (Cl2 veya Br2) ile tepkimeye girer. Halojen bir "halonyum köprüsü" kurar; su bu köprüyü arkadan açarak komşu karbonlarda –OH ve –X grupları bırakır.

2. Adım — Bazik Kapanma

Baz (OH^-) eklenir; alkol grubu alkoksite ($R\text{-}O^-$) dönüşür. Bu negatif oksijen, aynı moleküldeki komşu karbona arkadan saldırarak halojeni kovar ve halkayı kapatır.



Anti-Periplanarite: Geometrik Zorunluluk

Halohidrin kapanmasının gerçekleşebilmesi için katı bir geometrik kural geçerlidir.

180° Ters Konum

Oksijen ve halojen atomları uzayda **180° ters konumda (anti-periplanar)** durmak zorundadır

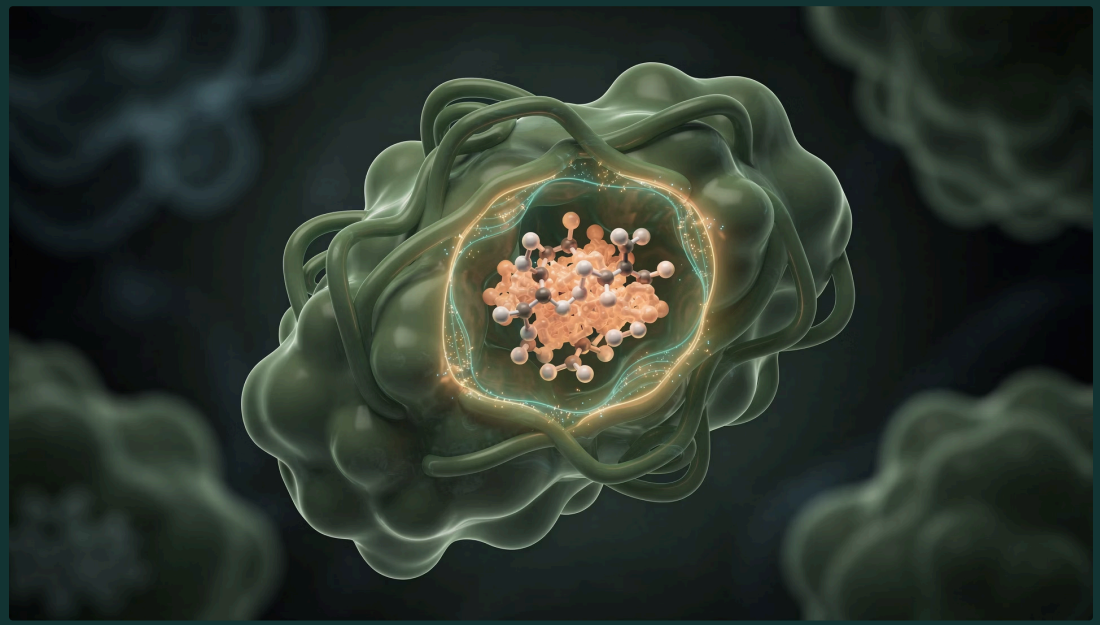
Geometrik Şart

Molekülün yapısı bu duruşa izin vermiyorsa epoksit oluşmaz

Anahtar-Kilit Prensibi

Kimyasal reaksiyonların tesadüfi çarpışmalarla değil, belirli geometrik "anahtarların" doğru "kilitlere" uymasıyla gerçekleştiğini gösterir

Biyolojik Sentez: Enzimlerin Hassasiyeti



Canlılar epoksidasyon için **Sitokrom P450 (CYP)** ve **Stiren Monooksijenaz (SMO)** enzimlerini kullanır.

Doğal Oksijen

Havadaki O2 kullanılır; oda sıcaklığında ve su içinde çalışılır

Temiz Süreç

Yan ürün oluşturmaz; laboratuvar yöntemlerine kıyasla çok daha seçici ve çevre dostudur

Stiren Monooksijenaz: "Halat Çekme" Modeli

SMO, stiren gibi molekülleri **%99'un üzerinde saflıkla** tek bir kiral formda (örn. yalnızca S-enantiomeri) epokside dönüştürür.

Amino Asit Gerilimi

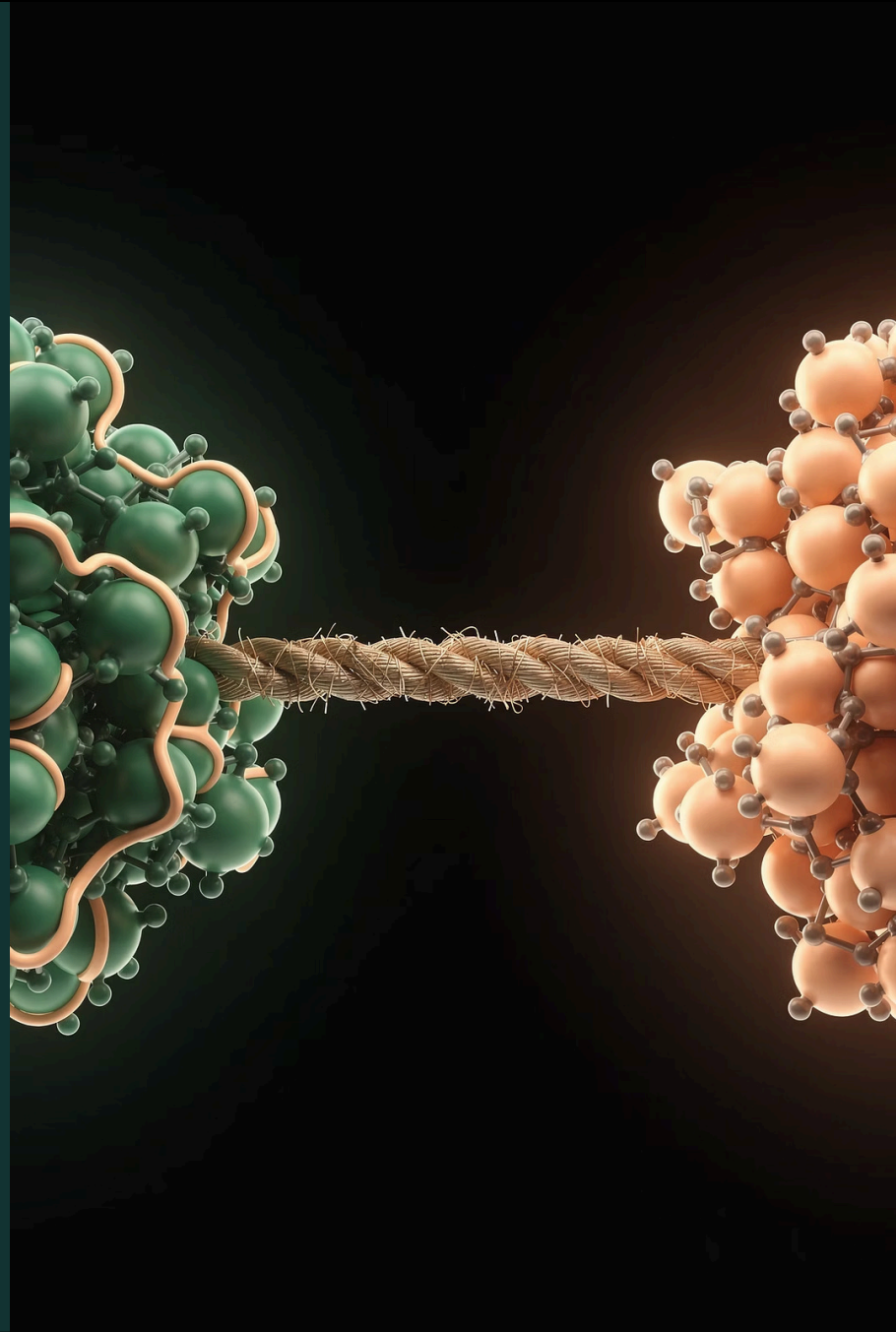
Enzimin aktif bölgesindeki amino asitler (örn. Phe268) substratı birbirlerine zıt yönlerde çeker

Yüz Belirleme

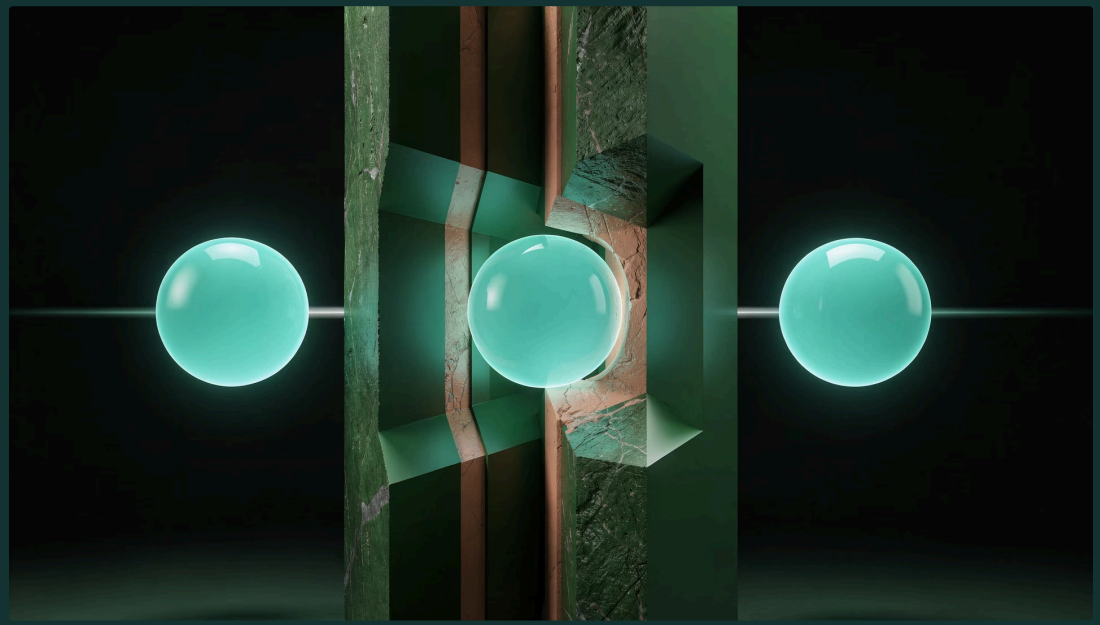
Bu "Tug-of-war" (halat çekme) gerilimi, substratın hangi yüzünün reaktif oksijene bakacağını belirler

Hatasız Üretim

Sonuç: milyonlarca molekül, hatasız biçimde aynı kiralitede üretilir



Sitokrom P450 ve Kuantum Tünelleme



P450 mekanizmasında proton (H^+) transferi kritik rol oynar. Klasik fiziğe göre proton, enerji bariyerini aşmak için belirli bir enerjiye ihtiyaç duyar.

> QM/MM çalışmaları farklı bir gerçeği ortaya koydu: Protonlar bu bariyeri "aşmıyor" — bariyerin **içinden geçiyor** (Quantum Tunneling).

- Tünelleme için verici ve alıcı atomların birbirine angström seviyesinde sabitlenmesi zorunludur
- Devasa protein yapısı (binlerce atom), bu iki atomu o kritik mesafede tutmak üzere inşa edilmiş gibidir
- Tek bir amino asidin yer değiştirmesi, mesafeyi bozabilir ve enzimi işlevsiz kılabilir

Yeşil Kimya: Bitkisel Yağlardan Epoksit

Yenilenebilir hammaddelerden epoksit üretimi giderek önem kazanmaktadır.

Doğal Alken Kaynakları

Soya, ayçiçeği, keten tohumu yağları — içerdikleri çoklu doymamış yağ asitleri doğal alken kaynağıdır

Toksik Olmayan Yumuşatıcı

Epoksidize Bitkisel Yağlar (EVO), PVC plastiklerinde zehirli ftalatların yerine toksik olmayan yumuşatıcı olarak kullanılır

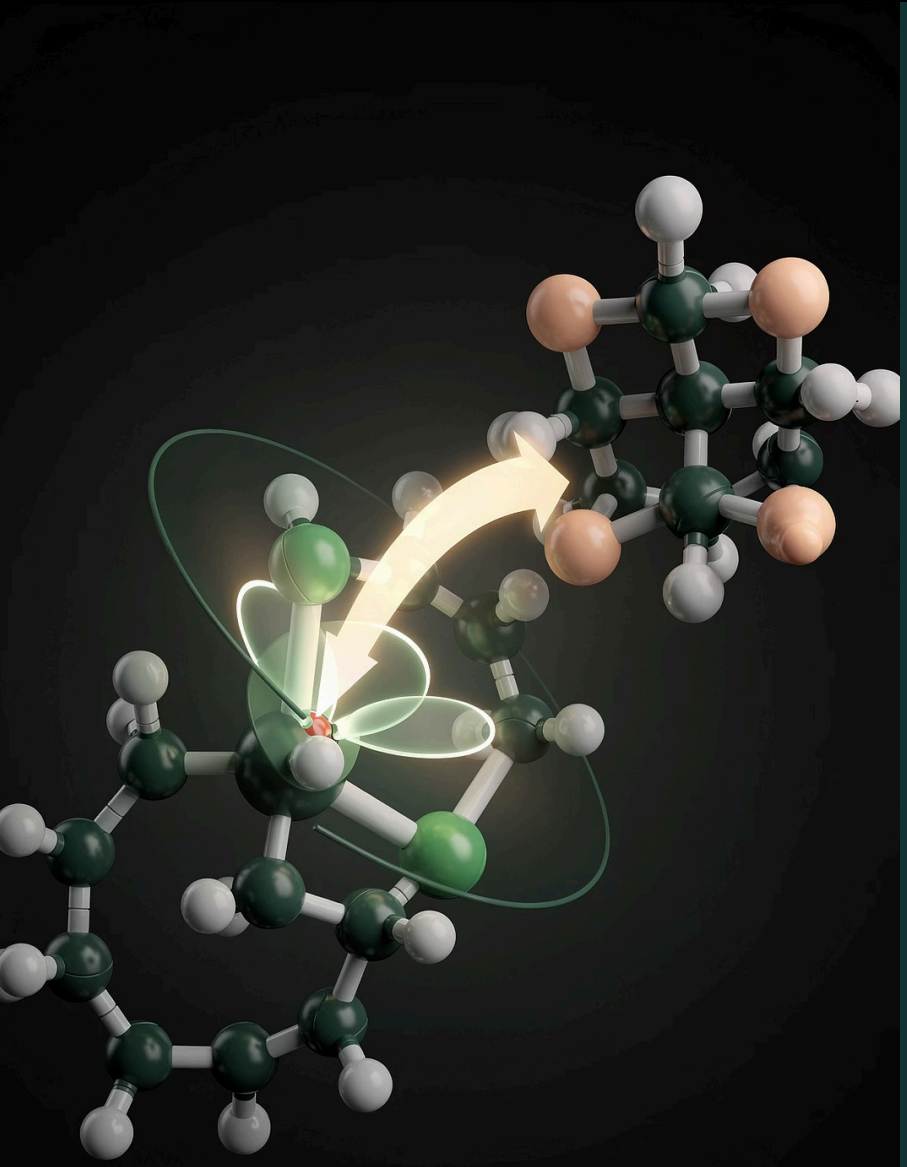
Kemo-Enzimatik Yöntemler

Lipaz enzimi ve asidik iyon değiştirici reçineler, sülfürik asit gibi aşındırıcı katalizörlerin yerini alır

Halka Açılması: Ortam Kuralları Değiştirir

Epoksitin en kritik özelliği: halkanın açılma biçimi, ortamın asidik ya da bazik olmasına göre **tamamen farklı mekanizmalar** izler.

Ortam	Mekanizma	Nükleofil tipi	Saldırı noktası
Bazik / Nötr	SN2	Güçlü (OH^-, CN^-, RO^-)	En az sübstitüye karbon
Asidik	"Sınırda SN2"	Zayıf (nötr alkol)	En çok sübstitüye karbon



Bazik Ortamda Halka Açılması

Ortamda güçlü nükleofil varsa (OH^-, CN^-, RO^-, RMgX): klasik **SN2 mekanizması**

01

Hedef Seçimi

Nükleofil, **en az sübstitüye (en az engelli)** karbonu seçer — SN2 kalabalığı sevmez

02

Arkadan Yaklaşım

C-O bağının koptuğu noktanın tam tersinden (arkadan) yaklaşır

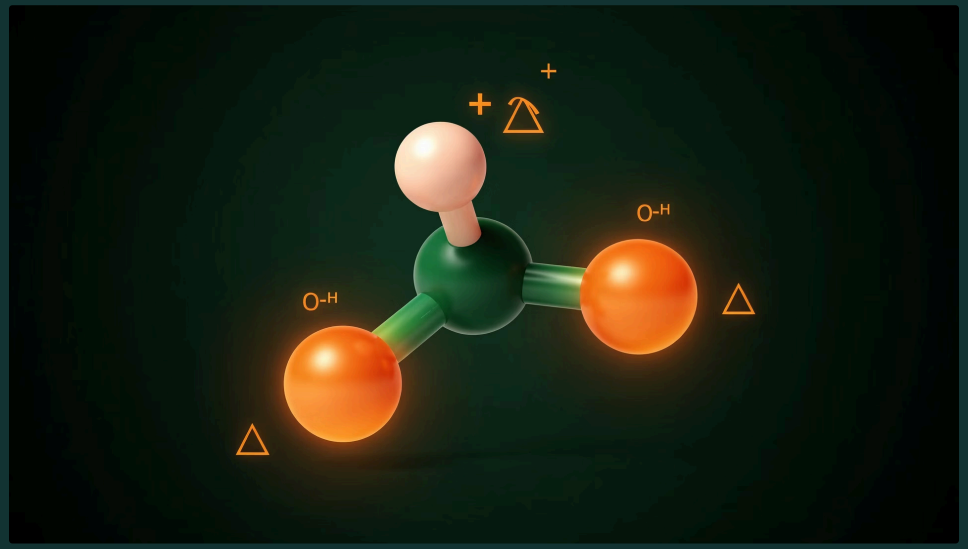
03

Walden İnversiyonu

O noktadaki konfigürasyon şemsiye gibi ters döner: **Walden İnversiyonu**

Fiziksel engel (sterik) belirleyicidir.

Asidik Ortamda Halka Açılması



Asit (H^+), epoksit oksijenine bağlanır ve oksonyum iyonu oluşturur.

Yük Birikimi

Oksijen elektronları kendine çeker; karbonlarda δ+ yük birikir

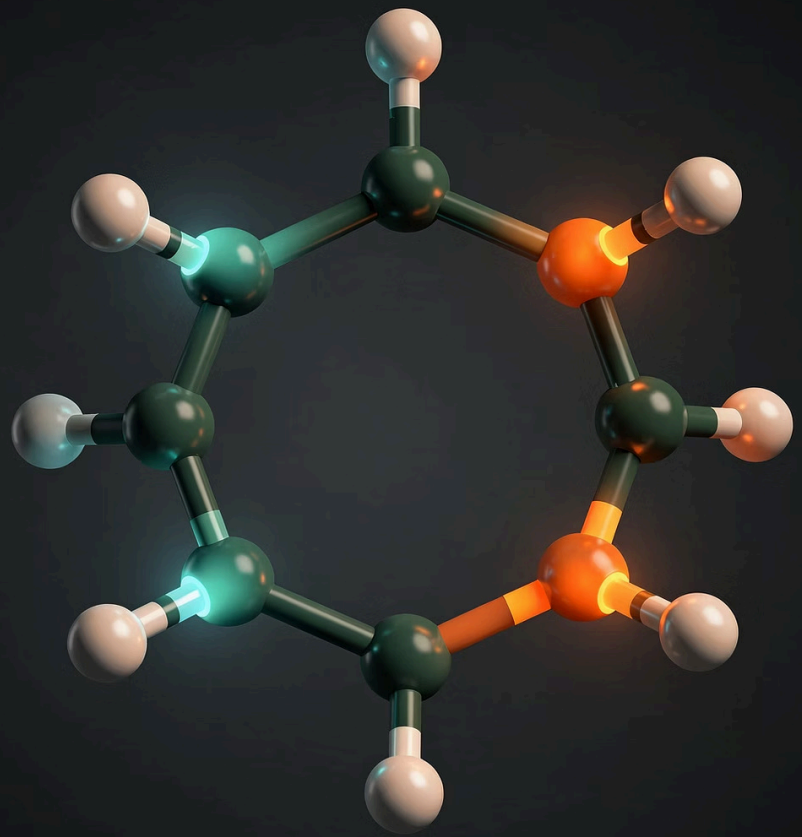
Bağ Zayıflaması

Pozitif yükü en iyi taşıyan karbon (tersiyer > sekonder > primer) tarafında C–O bağı daha fazla zayıflar

Elektronik Seçim

Zayıf nükleofil (örn. nötr metanol), kalabalığa bakmaksızın **en çok sübstitüye karbona** saldırır

⚠ Elektronik kararlılık belirleyicidir. Tek bir protonun varlığı, molekülün davranış kodunu tamamen değiştirmiştir.



Fürst-Plattner Kuralı: Trans-Diaksiyal Etki

Epoksit, siklohekzan gibi altı üyeli bir halka üzerindeyse çok daha katı bir geometri kuralı devreye girer.

Trans-Diaksiyal Zorunluluk

Nükleofil ve oluşan alkol grubu, reaksiyon anında **trans-diaksiyal** konumda olmak zorundadır

Ekvatoryal vs. Aksiyal

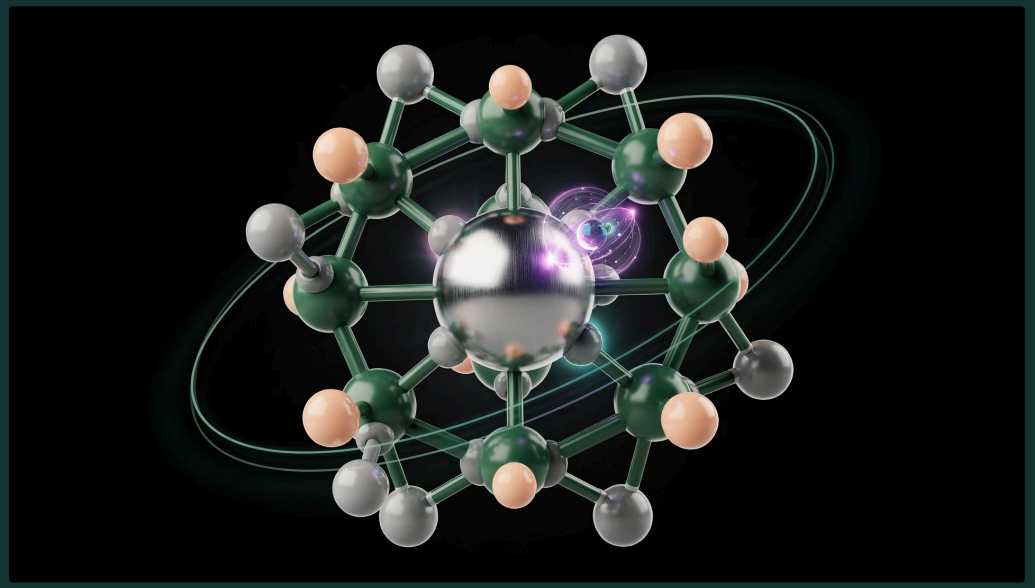
Moleküller genellikle ekvatoryal (yatay) konumu tercih eder — ama reaksiyon anında orbital örtüşmesi için aksiyal (dik) konum zorunludur

%100 Belirlenim

4-*tert*-bütilsiklohekzen oksit gibi yapısı sabitlenmiş moleküllerde ürün %100 belirlenir

Molekül, "sonuçta rahat edeyim" değil, "geçiş anının kuralına uyayım" prensibiyle hareket eder.

Kobalt-B12: Farklı Bir Kanun Seti



Geleneksel asit-baz kurallarının ötesinde bir yaklaşım: B12 vitamini türevi **kobalt katalizörleri**

01

Radikalik Mekanizma

Tepkime iyonik değil, **radikalik** (eşleşmemiş elektron) mekanizmayla yürür

02

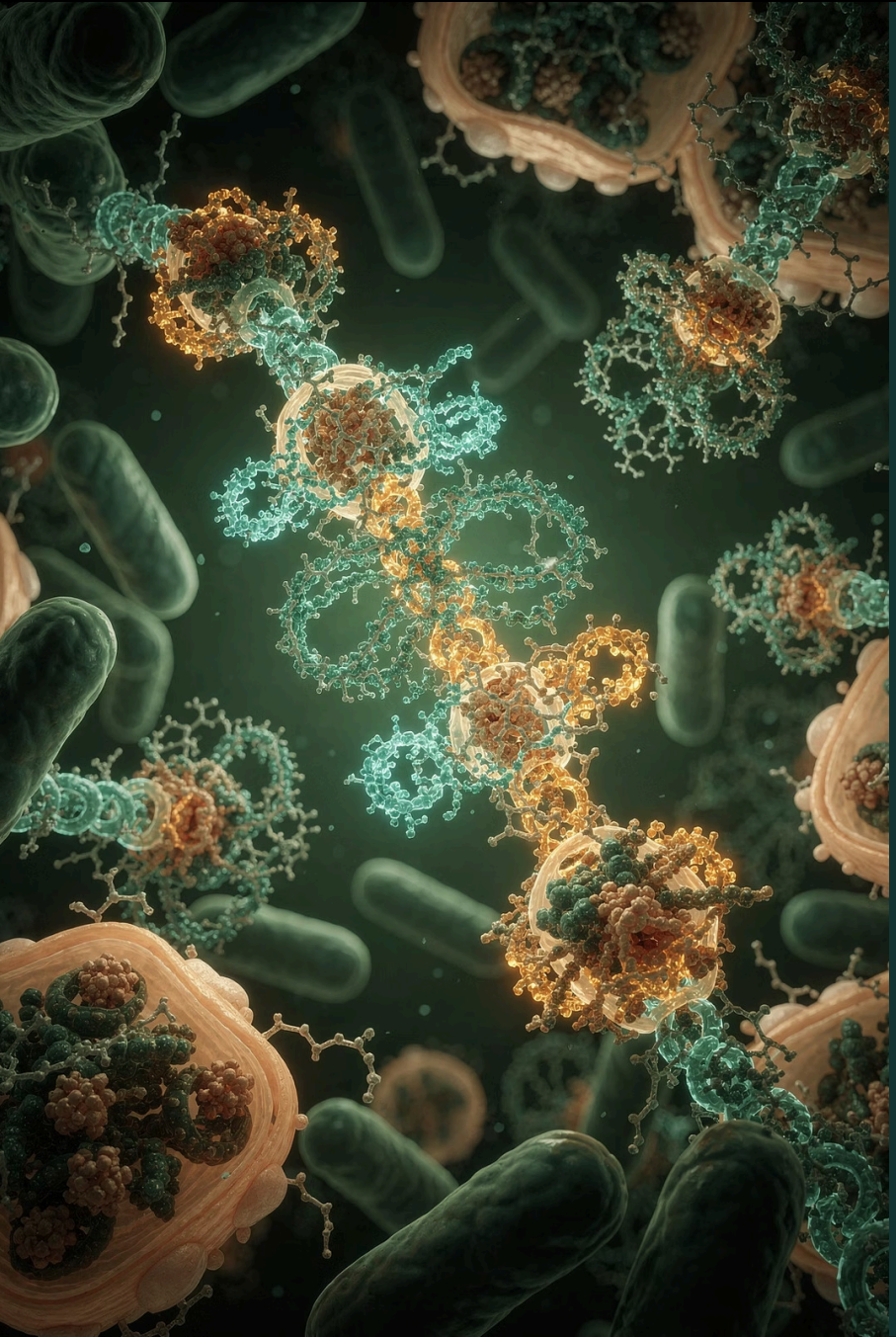
C-Co Bağı

Kobalt epoksite saldırır → C-Co bağı oluşur → ışık enerjisiyle kırılır → karbon radikali oluşur

03

Anti-Markovnikov Ürünler

Radikaller farklı kurallara tabi olduğundan, normalde elde edilemeyen "anti-Markovnikov" alkoller yüksek seçicilikle sentezlenir



Epothilone: Kansere Karşı Programlanmış Bir Molekül

Sorangium cellulosum bakterisinden izole edilen **Epothilone**, kanser hücrelerinin iskeletini (mikrotübülleri) dondurarak bölünmeyi engeller.

1

EpoK Enzimi Tanır

Biyosentez sırasında **EpoK** (bir P450 enzimi), molekülün üzerindeki spesifik çift bağı tanır

2

Hassas Yerleştirme

Tam olarak 12-13. karbonlar arasına ve belirli bir açıyla epoksit halkası ekler (Epothilone C → Epothilone A)

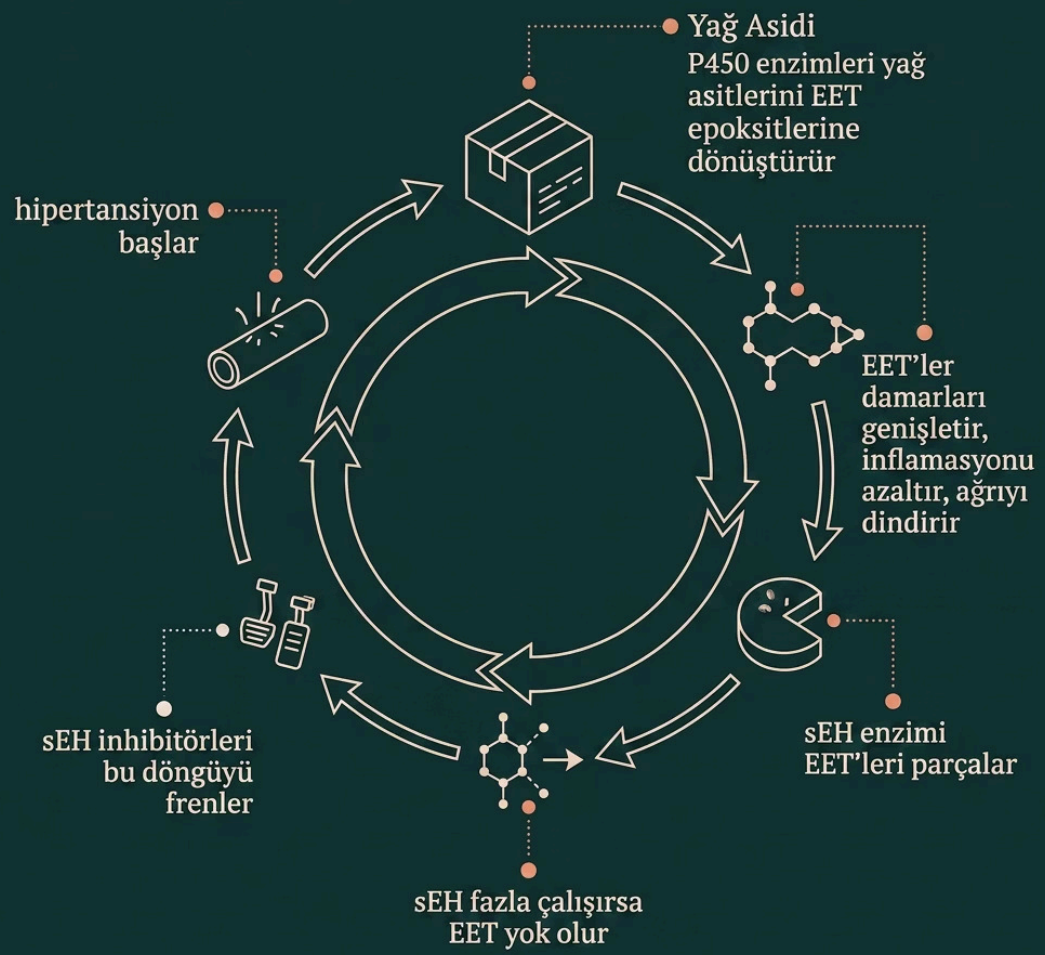
3

Kilit Mekanizması

Bu epoksit halkası, ilacın kanser hücresindeki hedefine "kilitlenmesi" için zorunludur

Oksijen, rastgele bir yere değil, milimetrik hassasiyetle programlanmış bir noktaya yerleştirilir.

Vücudun İç Eczanesi: Lökotoksinler ve sEH



P450 enzimleri, yağ asitlerini (araşidonik asit vb.) epoksitlererek **EET (Lökotoksin)** adlı sinyal molekülleri üretir.

Damar Genişlemesi
Damarları genişletir (tansiyon düşer)

İnflamasyon Azalması
İnflamasyonu (yangıyı) azaltır ve ağrıyı dindirir

sEH İnhibitörleri
sEH fazla çalışırsa EET'ler yok olur → hipertansiyon başlar; bu yüzden sEH'i frenleyen ilaçlar geliştirilmektedir

Vernolik Asit: Bitkinin Savunma Silahı

Vernonia galamensis tohumlarında biriktirilen **Vernolik Asit**, doğal bir epoksitli yağ asididir.

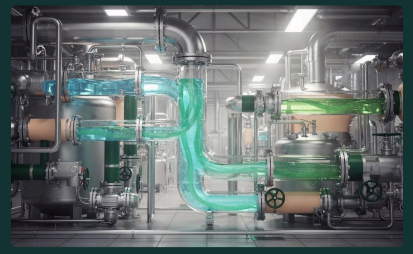
Enerji Deposu

Enerji deposu işlevi görür; tohumun gelişimi için gerekli kimyasal enerjiyi depolar

Kimyasal Savunma

Aynı zamanda kimyasal savunma aracıdır: epoksit halkası, zararlıların sindirim enzimlerine bağlanarak onları etkisiz kılar

Endüstriyel Uygulamalar

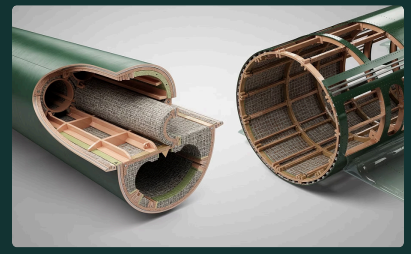


Etilen Glikol

Etilen oksidin suyla tepkimesiyle elde edilir; antifriz ve polyester hammaddesi

PEG (Polietilen Glikol)

Etilen oksidin kontrollü polimerizasyonu; diş macunu, ilaç kapsülü, kozmetik, gıda katkısı



Epoksi Reçineler

Epiklorohidrin + Bisfenol-A; uçak gövdelerinden rüzgar türbini kanatlarına kadar en güçlü yapıştırıcılar

Eserden Sanatkâra: Bir Sentez

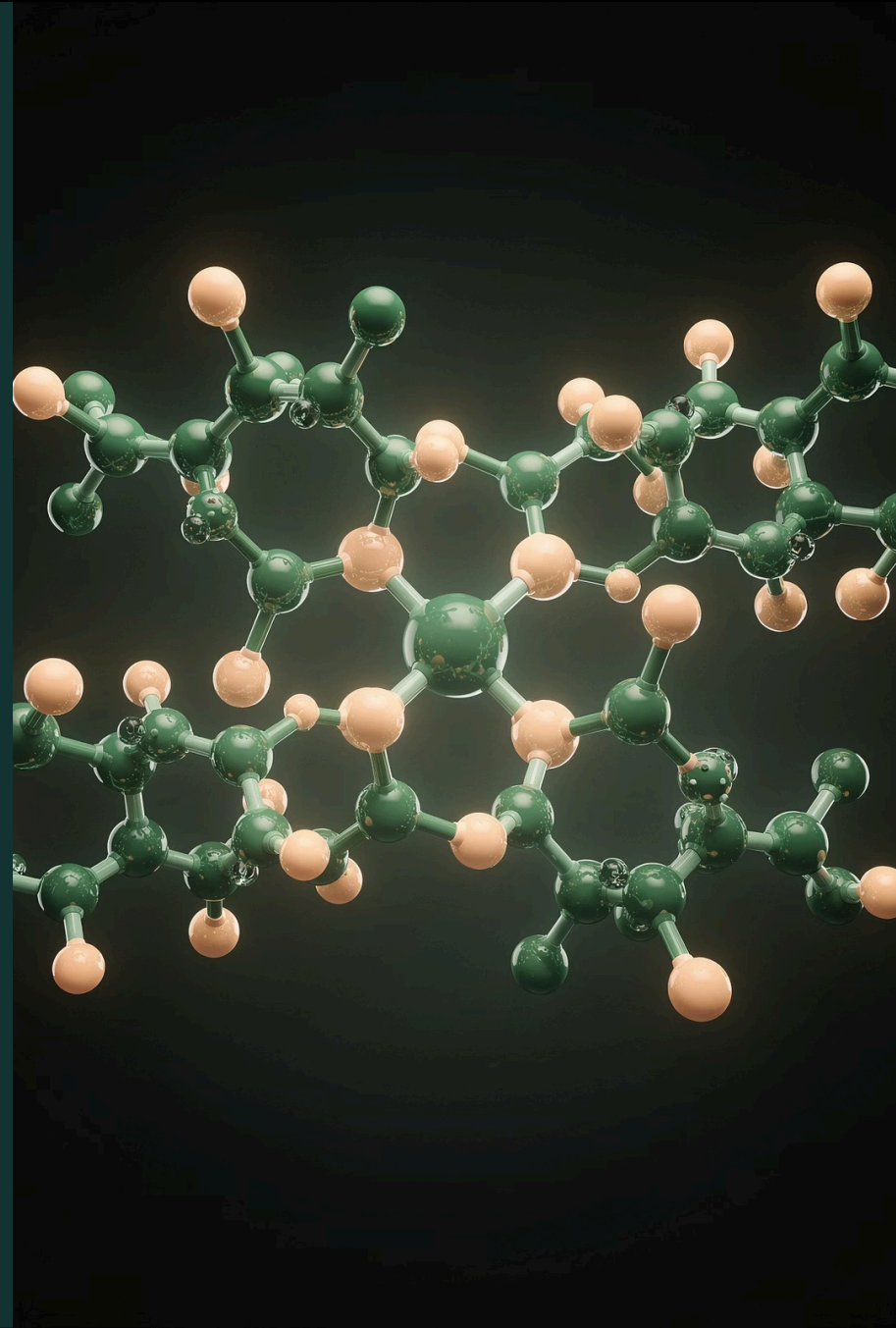
Epoksitler, hem kimyasal birer reaktif hem de varlığın düzenini anlatan moleküler öğretmenlerdir.

Gerilimdeki Potansiyel

27 kcal/mol'lük enerji bir "hata" değil; biyolojik sinyaller ve kimyasal dönüşümler için önceden yüklenmiş hikmetli bir sermayedir

Kanunlara İtaat

Asidik ortamda farklı, bazik ortamda farklı; sterik engelde farklı, elektronik çekimde farklı davranan moleküller — başıboş değil, şartlara göre belirlenmiş hassas protokollere tam itaat içindedir

Hassas Ölçü

Enzim aktif merkezlerindeki kuantum tünelleme ve stereoseçicilik, evrenin en küçük yapı taşlarında bile tesadüfe yer bırakmayan bir ince ayar ve tasarımın varlığına işaret eder